

Bejelentés ügyszáma: 860935 Bejelentés napja: 19860102  
Közzétételi szám: 42938 Közzététel napja: 19870928  
Lajstromszám: 196303 Megadás meghírdeése: 19881128  
Elsőbbségi adatok: WO8600001 - 19860102, GB8501015 - 19850116  
NSZO: A61K-009/72; A61K-009/12; A61K-047/00

**Magyar cím:**

Eljárás klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagot tartalmazó aeroszolos  
gyógyszerkészítmények előállítására

**Angol cím:**

PROCESS FOR PRODUCTION OF AEROSOL MEDICAL PREPARATIVES CONTAINING AS  
BLASTING MATERIAL CHLOR-FLUOR HYDROCARBON

**Bejelentő:**

Riker Laboratories Inc., Northridge, California, US

**Feltaláló:**

Jinks, Philip Anthon, Leicestershire, Mountsorral, GB

Bell, Alexander, Nottinghamshire, Beeston, GB

Fischer, Franz Xaver, Riehen, CH

**Kivonat:**

A találmány tárgya eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a  
klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok  
oldhatóságának növelésére, amelynél a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100  
tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01-20 tömegrész glicerin-  
foszfatid jelenlétében homogenizálják.

BEST AVAILABLE COPY

(19) HU

HUNGARIAN  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

7780186  
7  
(11) (13)

196 303 B

Nemzetközi  
osztályjelzet:

(51) Int. Cl. 4:

A 61 K 9/12;

A 61 K 9/72;

A 61 K 47/00

(21) (935/86) (22) A bejelentés napja: 86. 01. 02.

A bejelentés elsőbbsége:

(33) GB

(32) 85. 01. 16.

(31) (8501015)

(86) Nemzetközi bejelentés szám: PCT (GB 86) 00001

(87) Nemzetközi közzétételi szám: W 086/04233

(41) (42) Közzététel napja: 87. 09. 28.

(45) A leírás megjelent: 89. 03. 30.

Feltaláló(k): (72)

Jinks, Philip Anthony, Mountsorrel, Leicestershire; Bell, Alexander, Beeston, Nottinghamshire, GB; Fischer, Franz Xaver, Riehen, CH

Szabadalmas: (73)

Riker Laboratories, Northridge, US

(54) ELJÁRÁS KLÓR-FLUOR-SZÉNHIDROGÉN HAJTÓANYAGOT TARTALMAZÓ AEROSZOLOS  
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

## (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok oldhatóságának növelésére, amelynél a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01 – 20 tömegrész glicerin-foszfátid jelenlétében homogenizálják.

A találmany részén előírja, hogy aeroszolos klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagot tartalmazó, helyi endopulmonáris vagy nazális adagolási eszközök gyógyszeri készítmények előállítási és hatóanyag előállításának előírását.

Az aktív hatóanyag a klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagként általában klór-fluor-szénhidrogének, így például triklór-fluor-inetén (Propellant 11), dilükör-tetrafluor-éthen (Propellant 114) vagy dilükör-difluor-metán (Propellant 12) keveréket alkalmazzák. A hatóanyag általában oldat vagy finomacroszlású diszperzió formájában van jelen. Endopulmonáris vagy nazális inhalációs készítményekben a részesekmérőt 2-5 mikron közötti érték kell hogy legyen.

aktív hatóanyag	kezdeti oldódási folyamat	hajtóanyaghoz oldott hajtóanyag	származtatási mód	származtatási mód	származtatási mód
			oldat	oldat	oldat

A klór-fluor-szénhidrogén aeroszolos hajtóanyagokban azonban nagyon kevés hatóanyag oldódik közvetlenül. Az oldódási elősegítésére általában poláris társoldószeret, így például etanol alkalmazznak. A kapott oldat azonban a társoldószer és a hatóanyag vagy társoldószer és a hajtóanyag között végbemenő reakció miatt igen gyakran instabilis válik.

Továbbá, ha a hatóanyag oldásához túl sok oldószer, például etanol szükséges, a kapott spray-készítmény cseppekére bizonyos alkalmazásokhoz, így például endopulmonáris inhaláláshoz, túl nagy.

Az aktív hatóanyagok szuszperdálását az aeroszolos hajtóanyagban általában így végezik, hogy a hatóanyagot a kívánt szemcséinére aprítják, majd felületaktivitanyag jelenlétében a hajtóanyagban szuszperdálják. Ennek az eljárásnak a hátránya, hogy a hatóanyag-szemcsék eggyel merülékhöznek, így méretük megnő, és a tartály falán még felhasználás előtt adszorbeálódhatnak. Így felhasználás előtt az egyenletes adagolás érdekében mindenig fel kell rázni.

A találmany célja előírja a hajtóanyagok előállítására, amely révén a fenti hátrányok kiküszöbölhetők.

A találmany értelemben aeroszolos készítményeket állítunk elő, amelyek egy vagy több klór-fluor-szénhidrogén hajtóanyagot, glicerin-foszfátot és aktív hatóanyagot tartalmaznak és a hatóanyag a készítményben oldott formában van jelen.

A találmany szerint előírja, hogy a glicerin-foszfátot ként egy vagy több előírás szerinti vegyületek alkalmazását:

foszfátidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

Magnézium-együtt-alkalizálású glicerin-foszfátidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

Magnézium-együtt-alkalizálású glicerin-foszfátidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid

foszfatidil- $\alpha$ -GDP- $\beta$ -D-glucuronid, D-glucuronid, D-glucuronid

ta,17,21 - trihidroxi - 16béta - metil - pregna - 1,4 - dién - 3,20 - dion) és dipropionát származéka, betamethason (9 - fluor - 11béta,17,21 - trihidroxi - 16béta - metil - pregna - 1,4 - dién - 3,20 - dion) és dipropionát, acetát, valerát, fumarát származéka, továbbá pél-dául a salbutamol bázis (alfa<sup>1</sup> - /(terc - butil - amino) - metil/ - 4 - hidroxi - m - silén - alfa,alfa<sup>2</sup> - diol), az atropin bázis (endo(+)) - alfa - (hidroxi - metil) - benzol - ecetsav - 8 - metil - 8 - aza - biciklo(3.2.1)okt - 3 - il - észter), prednisolon (11béta,17,21 - trihidroxi - pregna - 1,4 - dién - 3,20 - dion), formoterol bázis (2 - hidroxi - 5 -/(1R,F) - 1 - hidroxi - 2 - 991R,F) - 2 - (p-metoxi - fenil) - 1 - metil - etil) - amino) - etil/ - formanilid), fumarát és hemiszulfát.

Felhasználhatók még továbbá az alábbi hatóanyagok is: Anoretic-félék, például benzfertamin-hidroklorid, klór-fentermin-hidroklorid, antidepressziós hatóanyagok, például amitriptilin-hidroklorid, imipramin-hidroklorid, antihipertenzív hatóanyagok, pél-dául clonidin-hidroklorid, antineoplasztikus hatóanyagok, például actinomycin C, parasympatolitikus hatóanyagok, például atropin bázis, dopaminerg hatóanyagok, például bromocriptin-mezilit, narkotikus analgetikusok, például buprenorpín-hidroklorid, béta-receptor-blokkolók, például propranolol (1 - (izopropil - amino) - 3 - (1 - naftil - oxi) - 2 - propanol) - hidroklorid, Corticosteroidok, például lacicorton, hidrocortison (11béta,17,21 - trihidroxi - pregn - 4 - én - 3,20 - dion), fluoricolon-acetonid (6alfa,9 - difluor - 11béta,21 - dihidroxi - 16alfa,17 - (1 - metil - etilidén) - bisz(oxi) - pregna - 1,4 - dién - 3,20 - dion), triamiconon acetoniid (9 - fluor - 11béta,21 - dihidroxi - 16alfa,17 - (1 - metil - etilidén) - bisz(oxi) - pregna - 1,4 - dién - 3,20 - dion), prosztaglandinok, például dinoproszt trometanol, szimpatomimetikus hatóanyagok, például xilometazolin (2 - //4 - (1,1 - dimetil - etil) - 2,6 - dimetil - fenil) - metil - 4,5 - dihidro - 1H - imidazol) - hidroklorid, minor trankvillánsok, például diazepam (7 - klór - 1,3 - dihidro - 1 - metil - 5 - fenil - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on), lorazepam (7 - klór - 5 - (o - klór - fenil) - 1,3 - dihidro - 3 - hidroxi - 2H - 1,4 - benzodiazepin - 2 - on), vitaminok, például folsav, nikotinamid, bronchodilatátorok, például clenbuterol-hidroklorid, bitolterol-mezilit (4 - /2 - (terc - butil - amino) - 1 - hidroxi - etil/ - o - fenilén - di(p - toluát) - metán - szulfonát), szexuálhormonok, például etinilösztrodiol, levonorgestrel.

A hatóanyag/glycerin-foszfátid/társoldószer (használtságos)/klór-fluor-szénhidrogén hatóanyag arány különböző körülmenyektől függ:

1. a végső készítményben megkvánt hatóanyag-koncentrációtól,

2. a glycerin-foszfátid oldhatóságától az adott hatóanyag-keverékben,

3. a spray-készítményből távozó szemcsék részecskék méretétől, valamint párolgási tulajdonságaitól (inháliációs készítmény esetén a glycerin-foszfátid és Propellent 11 mennyiségeit a lehető legkisebb értéken kell tartani. Amennyiben ezek az optimálisnál nagyobb mennyiségekben vannak jelen, megnő a távozó és kiparamézett szemcsék mérete a készítmény kisebb illékonyisége következtében).

4. a hatóanyag hatóanyagban vagy a hatóanyag/társoldószer rendszerben való oldhatóságától.

A találmany szerinti eljárásnál előállított készítményeknél például a következő hatóanyagokat alkalmazhatjuk:

5	Propellant 11	(triklór-monofluor-metán)
10	Propellant 12	(diklór-difluor-metán)
	Propellant 13	(monoklór-trifluor-metán)
	Propellant 21	(diklór-monofluor-metán)
	Propellant 22	(mono-difluor-metán)
	Propellant 113	(triklór-trifluor-ctán)
	Propellant 114	(diklór-tetrafluor-ctán)
	Propellant 115	(monoklór-pentafluor-ctán)
	Propellant 500	(73,8 % diklór-difluor-metán és 26,2 % 1,1-difluor-ctán aze-tróp keveréke).

A találmany szerinti eljárással nyert készítmények a klór-fluor-szénhidrogén hatóanyagok mellett más hatóanyagot is tartalmazhatnak, így például dimetilétert (DME).

A találmany szerinti eljárással előállított készítmények összetétele például az alábbi:

$$\text{hatóanyag/glycerin-foszfátid} = 1 - 500 : 100, \\ \text{glycerin-foszfátid/hatóanyag} = 0,01 - 20 : 100.$$

Sok hatóanyag esetében a hatóanyag aránya:

$$\text{hatóanyag/foszfátid-glycerin} = 1 - 31 : 100, \text{ előnyösen } 2 - 20 : 100, \\ \text{a glycerin-foszfátid/hatóanyag} = 0,01 - 10 : 100, \text{ előnyösen } 0,01 - 3 : 100.$$

A találmany szerinti eljárást a következő példákkal közelébbről illusztráljuk.

### 1. példa

#### Beclomethason dipropionát szolubilizálása

Összetétel:

(a) Beclomethason dipropionát	1 mg/ml
(b) Epikuron 200	14 mg/ml
(c) Propellant 11	270 mg/ml
(d) Propellant 12	<u>1080 mg/ml</u>
	1365 mg/ml

Az (a) - (c) komponenseket 25 °C-on kb. 10 percig keverjük, majd a kapott koncentrátumot a töltésre alkalmas hőmérsékleten, általában -60 és +20 °C hőmérsékleten a (d) komponenssel elkeverjük.

A fenti módon eljárvva stabil oldatot nyerünk.

### 2. példa

#### Salbutamol bázis szolubilizálása

Összetétel:

(a) Salbutamol bázis	2 mg/ml
(b) Epikuron 200	14 mg/ml
(c) Propellant 11	339 mg/ml
(d) Propellant 12	<u>1018 mg/ml</u>
	1373 mg/ml

Az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a szolubilizálást 30 percig 50 °C hőmérsékleten végezzük. Stabil oldatot nyerünk.

3. 1. 1. 1. 1. 1.

### Direct Influence of the Media

### Összefoglaló

(a) Atrepin bázis	1 mg/ml
(b) Epikuren 12 <sup>o</sup>	4 mg/ml
(c) Propidilent 11	110 mg/ml
(d) Propidilent 12	1030 mg/ml
	1355 mg/ml

Az 1. példában leírtuk szerint eljárva stabil oldatot nyerünk.

#### 4. *picis*:

A fentiek szerint eljárva aeroszolos készítményekhez alkalmas stabil koncentratumot nyertünk az alábbi gyógyszer hatóanyagok alkalmazásával: prednison, betametazon acetát, betametazon valerát, betametazon dipropionát és betametazon szabad alkohel. Az arányok minden esetben a következők:

Hatóanyag : Epikuron 200 : Prepellent 1 : 1 : 14 : 270.

### *S. pelta*

### *Formoterol végvályok szolubilizálása*

Az alábbi összetételű készítményeket állítottuk elő:

(i)	Formoterol hidroklorid Aszkorbil palmitát Epikuron 200 Propellent 11 Propellent 12	0,2000 mg/ml 0,2000 mg/ml 2,7000 mg/ml 341,4125 mg/ml 1024,2375 mg/ml <hr/> 1368,7500 mg/ml
(ii)	Formoterol hidreklorid Vitamin E acetát Epikuron 200 Propellent 11 Propellent 12	0,2400 mg/ml 2,7000 mg/ml 2,7000 mg/ml 339,8400 mg/ml 1019,5200 mg/ml <hr/> 1355,0000 mg/ml
(iii)	Formoterol hiázt-klorid Lipoid S45 lecitin Propellent 11 Propellent 12	0,1800 mg/ml 2,7000 mg/ml 202,0680 mg/ml 1145,0520 mg/ml <hr/> 1350,0000 mg/ml
(iv)	Formoterol bázis Lipoid S45 lecitin Propellent 11 Propellent 12	0,1600 mg/ml 2,7000 mg/ml 202,0710 mg/ml 1145,0690 mg/ml <hr/> 1350,0000 mg/ml
(v)	Formoterol hidroklorid Lipoid S45 lecitin Propellent 11 Propellent 12	0,1600 mg/ml 2,7000 mg/ml 202,0710 mg/ml 1145,0670 mg/ml <hr/> 1350,0000 mg/ml

S. J. HANSON AND J. R. HANSON

A kísérlemből következik, hogy a hűtőszigetből, a felületükön lévő "réteg" a Propellent 11-höz 45-50 °C hőmérsékleten, majd a követő eldájot a téli hő hőmérsékleten a régebbi hőrétegen elkevertük a Propellent 12-vel.

G. D. Kida

A fentiekhez hasonlóan eljár a különösen készítményeket állítottunk elő a következő hatóanyagok alkalmazásával: Diazepam, Lorazepam, Tripranciol hidroklorid, Hidroclorizol, Fluocinolon acetoniid, Triamcinolon acetoniid.

A részszámvételek a halomnyag: Liposol S100 : Propellent 11 aránya 1 : 7, 135 volt. minden esetben listára oldattak, nyomtatták.

Az összehasznált kézalmaiményekben, amelyeknél nem alkalmaztunk Lipid 5100-at, a hőtényag szuszpenzióban maradt.

2. *Int. J.*

THE JOURNAL OF

卷之三

www.ijerph.org

THEORY OF THE STATE

## 8. példa

## Diazepam tartalmú aeroszolos készítmény

A következő összetételek készítményeket állítottuk elő:

(a)	Diazepam	20 mg/ml
	Lipoid S100	7 mg/ml
	Propellant 11	370,5 mg/ml 30 %
	Propellant 12	864,5 mg/ml 70 %
		1262,0 mg/ml

(b)	Diazepam	20 mg/ml
	Lipoid S100	7 mg/ml
	Propellant 11	264,3 mg/ml 30 %
	DME	616,7 mg/ml 70 %

A készítmények mindegyike stabil oldatot eredményezett.

## 9. példa

## Propellant 113 és 115 alkalmazása szolubilizált készítményeknél

A következő összetételek készítményeket állítottuk elő:

Lorazepam	1,87 mg/ml
Lipoid S100	13,09 mg/ml
Propellant 113	252,59 mg/ml
Propellant 115	126,29 mg/ml
Propellant 22	884,06 mg/ml
	1277,90 mg/ml

A Lorazepamból, Lipoid S100-ból és Propellant 113-hól 50 °C-on 10 perces kezeléssel koncentrátumot nyertünk, majd ehhez adagoltunk a Propellant 115-öt és Propellant 22-öt. Ily módon stabil oldatot nyertünk.

## 10. példa

## Propellant 500 (azeotrop) alkalinázása szolubilizált készítményeknél

A következő készítményt állítottuk elő:

Prpranolol HCl	3,02 mg/ml
Lipoid S100	21,14 mg/ml
Propellant 11	407,65 mg/ml
Propellant 500	951,19 mg/ml
	1383,00 mg/ml

A kapott készítmény stabil oldat.

## 11. példa

## Bitolterol mezilit szolubilitálása

## Összetétel:

Bitolterol mezilit	4,000 mg/ml	8.000 mg/ml
Lipoid S100	10,000 mg/ml	20,000 mg/ml
Propellant 11	201,300 mg/ml	199,200 mg/ml
Propellant 12	1140,700 mg/ml	199,200 mg/ml
	1356,000 mg/ml	1356,000 mg/ml

A szolubilizálás a Propellant 11 (lecitin) hatóanyag-rendszerben könnyen végbemegy szobahőmérsékleten és stabil oldatot nyerünk. Még -60 °C-on is, így a nyomás alatti töltést ezen a hőmérsékleten könnyen elvégezhetjük.

## 12. példa

## Lacicorton szolubilizálása

## Összetétel:

	(a) mg/ml	(b) mg/ml
30 Lacicorton	2,00	5,00
Lipoid S100	7,00	14,00
Propellant 11	271,20	408,60
Propellant 12	1084,80	953,40
	1365,00	1381,00

A szolubilizálás a Propellant 11 (lecitin) hatóanyag-rendszerben szobahőmérsékleten könnyen végbemegy. Az (a) rendszer -60 °C-ig, a (b) rendszer -50 °C-ig stabil, így a nyomás alatti töltéshez szükséges hideg eljárással való töltés megvalósítható.

## 45

## 13. példa

## Glicerol foszfátek alkalmazása

Az alábbi összetételek készítményeket állítottuk elő:

50 Beclometazon dipropionát	1 tömegrész
Foszfatidil szerin	14 tömegrész
Propellant 11	270 tömegrész
55 Beclometazon dipropionát	1 tömegrész
Foszfatidil etanolamin	14 tömegrész
Propellant 11	270 tömegrész
50 Salbutamol bázis	1 tömegrész
Foszfatidil szerint	14 tömegrész
Propellant 11	270 tömegrész

Salbutamol bázis	1 tömegrész
Foszfatidil etanolamint	14 tömegrész
Propellant 11	270 tömegrész

Minden esetben stabil, tiszta oldéköt nyerünk, amely alkalmas volt aeroszolos készítmények előállítására.

#### 14. példa

##### Összehasonlító készítmények

(1) Beclomethason dipropionát	1 mg/ml	15
Propellant 11	270 mg/ml	
Propellant 12	1080 mg/ml	
(2) Salbutamol bázis	2 mg/ml	20
Propellant 11	339 mg/ml	
Propellant 12	1018 mg/ml	
(3) Atropin bázis	1 mg/ml	25
Propellant 11	270 mg/ml	
Propellant 12	1080 mg/ml	
(4) Formoterol-hidroklorid	0,2000 mg/ml	30
Aszkribil-palmitát	0,2000 mg/ml	
Propellant 11	341,4125 mg/ml	
Propellant 12	1024,2375 mg/ml	
(5) Formoterol-hidroklorid	0,24100 mg/ml	35
E-vitaminin-acetát	2,7000 mg/ml	
Propellant 11	339,8400 mg/ml	
Propellant 12	1019,5200 mg/ml	
(6) Formoterol-hidroklorid	0,1800 mg/ml	40
Propellant 11	202,0680 mg/ml	
Propellant 12	1145,0520 mg/ml	
(7) Formoterol bázis	0,1600 mg/ml	45
Propellant 11	202,0710 mg/ml	
Propellant 12	1145,0690 mg/ml	
(8) Formoterol-hemiszulfát	0,1600 mg/ml	50
Propellant 11	202,0710 mg/ml	
Propellant 12	1145,0690 mg/ml	
(9) Formoterol-sumarát	0,2400 mg/ml	55
E-vitaminin-acetát	2,7000 mg/ml	
Propellant 11	339,8400 mg/ml	
Propellant 12	1019,5200 mg/ml	
(10) Formoterol-bázis	0,1400 mg/ml	60
Propellant 11	240,5150 mg/ml	
Propellant 12	1021,5450 mg/ml	
(11) Salbutamol bázis	3,02 mg/ml	
Propellant 11	557,55 mg/ml	
Propellant 12	2231,77 mg/ml	

(12) L-árol etanolamint	1,37 mg/ml	3,07 mg/ml
Propellant 11	240,5150 mg/ml	192,07 mg/ml
Propellant 12	1145,0520 mg/ml	1528,40 mg/ml

(13) Leclerceton	260 mg/ml	5,80 mg/ml
Propellant 11	271,50 mg/ml	468,60 mg/ml
Propellant 12	1064,50 mg/ml	953,40 mg/ml

(14) Beclomethason dipropionát	1 tömegrész
Propellant 11	270 tömegrész

A fenti készítmények előállításánál mindenben az 1. példa szerint jártunk el, azaz éve, hogy nem alkalmaztuk glicerin-foszfatidot. A készítmények mindenjükében a hatóanyag szárazszápozásban maradt és elődögesen még kosszabb állásban volt előre.

##### Szakadálmú igénypontok

1. Eljárás aeroszolos gyógyszerkészítményekben a klór-fluor-szénhidrogén hatóanyagokban rosszul oldódó hatóanyagok előhaláságának növelésére, *azaz jellemzve*, hogy a hatóanyagot a hajtóanyaggal 100 tömegrész hajtóanyagra vonatkoztatott 0,01 – 20 tömegrész glicerin-foszfátil jelenlétében homogenizáljuk.

2. Az 1. igénypontról szerinti eljárás, *azaz jellemzve*, hogy glicerin-foszfatidként foszfatidil-kolin, foszfatidil-étil-amin, foszfatidil-inositolt, foszfatidil-szerint, foszfatidil-glicerint vagy foszfatidsavat alkalmazunk.

3. Az 1. igénypontról szerinti eljárás, *azaz jellemzve*, hogy glicerin-foszfatidként foszfatidil-kolinról alkalmazunk.

4. Az 1 – 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azaz jellemzve*, hogy a hatóanyagot, a triklor-monofluor-metánból, díklor-difluor-metánból, monoklor-trifluor-metánból, díklor-mono-fluor-metánból, monoklor-difluor-metánból, triklor-trifluor-metánból, díklor-trifluor-etánból, monoklor-pentafluor-etánból, 73,6 % díklor-difluor-metán és 26,2 % 1,1-difluor-étil-acetát-rép keverékkel, vagy erek keverékké alkalmazzuk.

5. Az 1 – 6. igénypontról szerinti eljárás, *azaz jellemzve*, hogy tártselídőszert alkalmazzunk.

6. A 3 – 4. igénypontról bármelyike szerinti eljárás, *azaz jellemzve*, hogy hatóanyagként triklor-monofluor-metánból, díklor-difluor-metánból, monoklor-trifluor-metánból, díklor-mono-fluor-metánból, monoklor-difluor-metánból, triklor-trifluor-metánból, díklor-trifluor-etánból, monoklor-pentafluor-etánból, 73,6 % díklor-difluor-metán és 26,2 % 1,1-difluor-étil-acetát-rép keverékkel, vagy erek keverékké alkalmazzuk.

7. Az 1 – 7. igénypontról szerinti eljárás, *azaz jellemzve*, hogy hatóanyagként beclerceton maradt, azaz dipropionát-készítményekben, beclerceton maradt, azaz pirobrufen-készítményekben, vagy salbutamol maradt, azaz piropin-bázist tartalmazó készítményekben.

8. Az 1 – 8. igénypontról szerinti eljárás, *azaz jellemzve*, hogy hatóanyagként beclerceton maradt, azaz dipropionát-készítményekben, beclerceton maradt, azaz pirobrufen-készítményekben, vagy salbutamol maradt, azaz piropin-bázist tartalmazó készítményekben.

10. Az 1 - 7. igénypontok szerinti eljárás, *azzal* jellemzve, hogy hatóanyagként diazepámot, lorazepamot, propranolol-hidrokloridot, hidrokortisont,

fluocinolon-acetonidot, triamcinolon-acetonidot, xilometazolin-hidrokloridot, bitolterol-mezilátot vagy lacicortont alkalmazunk.

Rajz nélkül

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**